Protocolo diagnóstico de las vasculitis sistémicas

Article *in* Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado · April 2017

DOI: 10.1016/j.med.2017.03.008

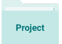
4 authors:

Georgina Espígol-Frigolé
Hospital Clínic de Barcelona

Sergio Prieto-González
Hospital Clínic de Barcelona

José Hernández-Rodríguez
Hospital Clínic of Barcelona

Maria Cinta Cid Xutgla
Hospital Clínic de Barcelona.IDIBAPS August Pi i Sunyer Biomedical Research Insti…



Protocolo diagnóstico de las vasculitis sistémicas

G. Espígol-Frigolé, S. Prieto-González, J. Hernández-Rodríguez y M.C. Cid Xutglá*

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Palabras Clave:

- Vasculitis
- Diagnóstico
- Clasificación

Resumen

Definición. Las vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades complejas y heterogéneas que comparten un substrato patológico común: la inflamación de los vasos sanguíneos. Este proceso inflamatorio conduce a la oclusión, dilatación o ruptura de los vasos.

Pronóstico. A pesar de los tratamientos inmunodepresores disponibles, su morbimortalidad sigue siendo elevada y su pronóstico depende en muchos casos de un diagnóstico precoz para evitar el desarrollo de daño irreversible.

Clínica. La clínica va a depender del tamaño de los vasos y de los órganos afectos.

Diagnóstico. El diagnóstico de un determinado tipo de vasculitis es un proceso complejo en el que se deben tener en cuenta características clínicas y demográficas, datos analíticos y hallazgos histopatológicos y/o datos de imagen.

Keywords:

- Vasculitis
- Diagnosis
- Classification

Abstract

Diagnostic protocol of systemic vasculitis

Definition. Systemic vasculitis are a group of complex and heterogeneous diseases that share a common pathological substrate: vessel inflammation. This inflammatory process leads to occlusion, dilation or rupture of the vessels.

Prognosis. Despite existing immunosuppressive therapies, their morbidity and mortality remains high and their prognosis often relies on an early diagnosis to avoid the spread of irreversible damage.

Clinical signs and symptoms. The symptoms will depend on the size of the vessels and on the affected organs.

Diagnosis. The diagnosis of a particular type of vasculitis is a complex process where clinical and demographic characteristics, analytical data and histopathological and/or imaging findings findings need to be considered.

Introducción

Las vasculitis sistémicas suponen un importante reto diagnóstico para el clínico, ya que en función de los vasos y de los órganos afectados el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio y variado[1]. Hay diferentes tipos de vasculitis y el curso de las mismas difiere enormemente de un paciente a otro, de manera que hay casos en los que las vasculitis se pueden incluso autolimitar, mientras que en otros existe riesgo vital[2-5].

Para establecer el diagnóstico de vasculitis, el requisito fundamental es la sospecha diagnóstica. Posteriormente habrá que demostrar inflamación de los vasos y finalmente clasificarla en una entidad determinada. La clasificación precisa es relevante, ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas.

*Correspondencia
Correo electrónico: mccid@clinic.cat

¿Cuándo sospechar una vasculitis sistémica?

En general, los pacientes con una vasculitis sistémica se presentarán con la siguiente sintomatología.

Síntomas sistémicos

Son inespecíficos y aparecen como resultado de la liberación de mediadores inflamatorios. Incluyen fiebre, sudoración, astenia, pérdida de peso, artralgias, mialgias y elevación de los reactantes de fase aguda. En ocasiones pueden ser las únicas manifestaciones de la vasculitis, y en esta situación se pueden plantear muchas otras opciones diagnósticas. Por otro lado, en algunos pacientes estos síntomas pueden estar ausentes.

Manifestaciones clínicas en función del órgano u órganos afectos

Las vasculitis sistémicas pueden afectar a cualquier órgano o sistema en distintas combinaciones y, por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser muy diversas. Incluso pacientes con la misma enfermedad pueden tener pocos síntomas en común. Las manifestaciones derivan, en general, de la isquemia por oclusión vascular y consiguiente disfunción de los órganos afectados (por ejemplo, las úlceras necróticas en la piel, los infartos renales o esplénicos, la mononeuritis múltiple o la pérdida de visión). Otras manifestaciones derivan del incremento en la permeabilidad vascular o rotura de los vasos inflamados como, por ejemplo, la púrpura cutánea, la hemorragia alveolar o la hemorragia por ruptura de un aneurisma. Algunas vasculitis se acompañan de granulomas extravasculares destructivos y dan lugar a nódulos o cavidades pulmonares y pseudotumor orbitario, entre otros[2-4]. Los procesos reparativos (fibrosis) pueden también afectar funcionalmente a los órganos diana, especialmente el pulmón y el riñón.

En la tabla 1 se muestran las manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar una vasculitis en relación con el tamaño de los vasos y los distintos órganos afectos.

TABLA 1
Manifestaciones clínicas de las vasculitis según los vasos y órganos afectos

Tamaño del vaso	Órgano afecto	Manifestaciones clínicas
Vasculitis de vasos grandes	Aorta	Aneurisma. Disección
	Extremidades	Ausencia de pulsos. Soplos vasculares. Claudicación
	Arterias craneales	Cefalea. Claudicación mandibular. Neuritis óptica isquémica anterior
Vasculitis de vasos medianos	Piel	Livedo, úlceras necróticas
	Riñón	Hipertensión arterial. Hematuria por infartos renales
	Sistema nervioso	Mononeuritis múltiple
		Infartos cerebrales
	Aparato digestivo	Dolor abdominal. Hemorragia. Infarto intersticial
	Corazón	Angina. Infarto de miocardio. Aneurismas coronarios
Vasculitis de vasos pequeños	Piel	Púrpura palpable
	Riñón	Glomerulonefritis (microhematuria, proteinuria, deterioro de la función renal)
	Pulmón	Hemorragia alveolar (disnea y hemoptisis)
		Nódulos y cavidades
		Bronquiectasias
		Infiltrados pulmonares
	Área otorrinolaringológica	Sinusitis. Ototubaritis. Estenosis subglótica
	Aparato digestivo	Úlceras orales. Gingivitis
		Dolor abdominal, sangrado o perforación por infarto intestinal. Infarto hepático, esplénico o pancreático
	Ojos	Epiescleritis. Oclusión de la arteria retiniana. Dacriocistitis. Proptosis

¿Cómo actuar ante la sospecha de una vasculitis sistémica?

Tras sospechar una vasculitis deberá demostrarse inflamación de los vasos a nivel histológico, siempre que sea posible, o con pruebas de imagen en algunos casos. Es importante además descartar enfermedades que puedan simular una vasculitis como infecciones, coagulopatías, vasculopatías y algunas neoplasias[6,7].

Vasculitis de gran vaso

La arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (ATK) comparten muchas similitudes anatómicas e histopatológicas[5]. En la ACG, el diagnóstico más fidedigno se obtiene mediante una biopsia de la arteria temporal superficial. Sin embargo, en la ATK, debido a la inaccesibilidad de los grandes vasos, la confirmación mediante biopsia solo tendrá lugar en el contexto de una intervención quirúrgica o una autopsia y la evidencia de inflamación vascular se obtendrá mediante técnicas de imagen.

Valoración de las arterias craneales en la arteritis de células gigantes

Biopsia temporal. Evidencia típicamente un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y macrófagos que invade la pared arterial. Otros hallazgos característicos pero no necesarios para el diagnóstico son la presencia de las células gigantes en un 50% de las biopsias, la fragmentación de la lámina elástica interna y la hiperplasia de la capa íntima con reducción de la luz vascular. Un 10-15% de los pacientes con fuerte sospecha de la enfermedad tienen una biopsia temporal negativa. Este hecho puede ocurrir cuando están afectados otros territorios vasculares como los grandes vasos o la región occipital, y en estos casos las pruebas de imagen tendrán un papel importante. Dentro de la

propia arteria temporal, las lesiones pueden ser discontinuas, por lo que hay que asegurar un fragmento de muestra de unos 2 cm para una sensibilidad óptima, así como realizar y examinar múltiples secciones histológicas. Por otro lado, no todos los patólogos están familiarizados con cambios sutiles como son los infiltrados leves periadventiciales (cambios inflamatorios precoces) o las lesiones evolucionadas con poca inflamación y predominio de fibrosis. En ocasiones se observa únicamente inflamación de pequeños vasos alrededor de una arteria temporal normal y este hallazgo puede ser equívoco, ya que puede observarse también en las vasculitis sistémicas de vaso pequeño o mediano que habrá que descartar[8]. El tratamiento con glucocorticoides puede iniciarse antes de la biopsia si la sospecha es muy elevada, especialmente en pacientes con síntomas visuales, ya que no parece alterar el resultado de la histología en las primeras semanas. Posteriormente, los infiltrados inflamatorios disminuyen, pero pueden persistir pequeños focos de células inflamatorias durante años, junto a la distorsión de la arquitectura de la pared y los cambios fibróticos. En algunos ámbitos del sistema sanitario es poco factible obtener una biopsia temporal no diferida y en condiciones óptimas, y es recomendable el uso de técnicas de imagen antes que recurrir única y exclusivamente a los criterios clasificatorios del ACR (*American College of Rheumatology*) de 1990 que no fueron diseñados con finalidad diagnóstica[9].

Ecografía dúplex en color. Aplicada a la arteria temporal, posee una notable sensibilidad (69-73%) y especificidad (79-93%) para el diagnóstico de la ACG. Es característica la detección del signo del «halo», imagen hipoecoica que corresponde al edema de pared. Una ventaja respecto a la biopsia es la posibilidad de evaluar territorios vasculares adicionales como las arterias occipitales, axilares o carótidas que se afectan con frecuencia. Como desventaja, la ecografía no parece detectar cambios histológicos leves y el tratamiento previo reduce de manera notable su sensibilidad, aspecto común al resto de pruebas de imagen[8,10].

Resonancia magnética de alta resolución. Aplicada a la arteria temporal tiene una sensibilidad y especificidad parecidas a las de la ecografía para la detección de ACG, pero no es una técnica viable en la mayor parte de centros[8,10].

Valoración de grandes vasos en la arteritis de Takayasu o en la arteritis de células gigantes

Angiografía por resonancia magnética. Muestra un aumento del grosor de la pared y captación de contraste, hallazgos característicos de las vasculitis de gran vaso. Además puede detectar alteraciones como estenosis o dilataciones sin necesidad de radiación o contraste yodado, por ello es la técnica de elección para hacer un seguimiento periódico de los pacientes con ATK[8,10].

Angiografía por tomografía computadorizada. Muestra también engrosamiento de la pared con realce tardío en la fase venosa. Tiene mejor resolución espacial que la resonancia y el tiempo de exploración es mucho más corto. Es útil para la medición del diámetro aórtico en los pacientes que sufren dilatación o aneurisma. Como desventaja hay que destacar que requiere radiación y contraste yodado[8,10].

Tomografía por emisión de positrones. La captación vascular de ^{18}fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG) se considera indicativa de inflamación cuando la señal vascular es superior a la del hígado, pero hay que tener en cuenta que otras patologías como las placas de ateroma y el envejecimiento vascular pueden también condicionar un aumento de captación. Como desventaja, no aporta información sobre el grosor de la pared o la luz vascular. A pesar de que no está bien establecido el umbral de captación de ^{18}FDG con la mejor sensibilidad y especificidad, la tomografía por emisión de positrones puede ser útil para el diagnóstico de la ACG al detectar afectación de grandes vasos y se contempla su posible utilidad, todavía no demostrada, para valorar actividad o respuesta al tratamiento[8,10].

Vasculitis de vaso mediano

Histopatología

La afectación vascular puede demostrarse por biopsia en la poliarteritis nodosa. En esta vasculitis existe un infiltrado inflamatorio mixto en la pared arterial, y es muy característica, aunque no siempre presente, la necrosis fibrinoide[1]. Las alteraciones son segmentarias, predominan en las zonas de bifurcación y, en algunos casos, se puede observar fragmentación de la lámina elástica y formación de microaneurismas. Se recomienda biopsiar un órgano afectado y, si hay varios, aquel donde la biopsia sea menos agresiva como la piel, el músculo o el nervio sural. La biopsia renal o hepática no se recomienda a no ser que sea imprescindible, debido a que la formación de aneurismas favorece el sangrado.

La angiografía convencional puede detectar estenosis y microaneurismas en las arterias mesentéricas o renales y es útil para el diagnóstico de la PAN. Actualmente la angiorresonancia magnética o la angiotomografía computadorizada son técnicas alternativas no invasivas, pero su resolución es menor para vasos de este tamaño. La ecografía es la técnica de elección para el cribado de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki.

Vasculitis de vaso pequeño

La biopsia es fundamental en estas enfermedades, y las pruebas de imagen solo demostrarán lesiones sugestivas pero inespecíficas que guiarán la toma de muestras o reforzarán la sospecha clínica. Las lesiones inflamatorias se localizan básicamente en los capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas. Ocasionalmente pueden afectarse vasos de mayor tamaño. Los órganos más implicados son la piel, el pulmón, el tracto gastrointestinal, los vasos perineurales, el riñón y el área otorrinolaringológica. En la histología destaca un infiltrado mixto con abundancia de neutrófilos, necrosis fibrinoide y leucocitoclasia. A nivel renal, la lesión más característica es la glomerulonefritis con distintas características según las enfermedades[2-4].

Una vez que sabemos que el paciente tiene una vasculitis, ¿cómo averiguamos cuál? ¿Cómo clasificamos a un paciente con vasculitis?

Para la clasificación de los pacientes con vasculitis no solo es importante el tamaño de los vasos, sino que se requiere la combinación de datos clínicos, demográficos, histológicos y serológicos, ya que las vasculitis se consideran entidades clinicopatológicas, puesto que el substrato histopatológico puede ser muy similar[2-4] (tabla 2).

Datos clínicos y demográficos

La historia clínica es muy importante, ya que puede revelar aspectos orientativos (por ejemplo, episodios de sinusitis u ototubaritis recurrentes en la poliangitis granulomatosa, antecedentes de rinitis y asma en la poliangitis granulomatosa eosinofílica, etc.). La existencia de una enfermedad autoinmune, de infección por virus de la hepatitis C o la sospecha de un síndrome linfoproliferativo, por ejemplo, pueden orientar a una vasculitis secundaria. La edad de presentación y la etnia pueden ser útiles para diferenciar inicialmente la ATK de la ACG en caso de afectación de grandes vasos.

TABLA 2
Pruebas diagnósticas para la evaluación de un paciente con sospecha de vasculitis

Para confirmar el diagnóstico de vasculitis
Biopsia y/o prueba de imagen
Para evaluar la extensión de la vasculitis
Sedimento de orina
Proteinuria de 24 horas
Radiografía de tórax
Otras pruebas de imagen según síntomas o sospecha clínica (TC o RM de senos paranasales, TC de tórax)
Electromiograma
Para identificar el tipo específico de vasculitis
ANCA
Crioglobulinas
Factor reumatoide
Complemento (C3, C4, CH50)
Anticuerpos antimembrana basal
Recuento eosinófilos/IgE
Hallazgos sugestivos en la biopsia (granulomas, eosinófilos, necrosis fibrinoide, trombos hialinos)
Inmunofluorescencia del tejido (presencia o ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento)
Para excluir entidades simuladoras y causas secundarias
Hemocultivos
Ecocardiograma
Serologías VHB, VHC y VIH
Anticuerpos antifosfolipídico
Anticuerpos antinucleares
Otros autoanticuerpos
Pruebas adecuadas (TC toracoabdominal, inmunofenotipo , inmunofijación) para detección de causas secundarias (síndrome linfoproliferativo, neoplasia) en casos en que se sospeche

ANCA: antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computadorizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Distribución de la enfermedad

Una vez establecido el diagnóstico de vasculitis, es importante hacer una valoración de la extensión. La afectación renal es común en la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), en la vasculitis crioglobulinémica y en la vasculitis por IgA. La afectación del área otorrinolaringológica es característica de la poliangitis granulomatosa y la poliangitis granulomatosa eosinofílica. La extensión tiene relevancia no solo de cara al diagnóstico preciso sino también de cara al tratamiento, ya que la afectación renal o de otros órganos vitales dicta con frecuencia la agresividad del tratamiento.

Datos serológicos

Los ANCA han demostrado ser un biomarcador sensible y específico para el diagnóstico de las vasculitis asociadas a ANCA. La presencia de c-ANCA (patrón citoplasmático) con especificidad antiproteinasa (anti-PR3) es altamente sugestiva de poliangitis granulomatosa, mientras que los p-ANCA (patrón perinuclear) con especificidad antimieloperoxidasa (anti-MPO) se encuentran con más frecuencia en la poliangitis microscópica y la poliangitis granulomatosa eosinofílica. Los ANCA y los anticuerpos antimembrana basal glomerular serán determinantes en el diagnóstico de un síndrome renopulmonar. La detección de crioglobulinas, su isotipo, clonalidad y actividad factor reumatoide son esenciales para el diagnóstico y clasificación de las vasculitis crio–globulinémicas. La determinación de serologías víricas (hepatitis B, hepatitis C, inmunodeficiencia humana) y otros autoanticuerpos (antinucleares, anti-Ro/La) pueden ser también importantes para la evaluación de las vasculitis secundarias que se beneficiarán de tratamientos dirigidos hacia estas patologías.

Datos anatomopatológicos

Aunque la presencia de vasculitis es el hallazgo fundamental, una biopsia puede aportar datos adicionales que orienten hacia el tipo de vasculitis. La afección de capilares indica vasculitis de pequeño vaso y la presencia de capilaritis alveolar o glomerulonefritis, por ejemplo, descarta vasculitis necrosantes de vaso mediano. La afectación venosa es propia de las vasculitis de vaso pequeño y no se observa en vasculitis de vaso grande o mediano. La presencia de necrosis, granulomas y vasculitis es propia de la granulomatosis con poliangitis. La presencia de infiltrados eosinófilos da soporte a la poliangitis granulomatosa eosinofílica. El tipo de glomerulonefritis también es orientativo. La glomerulonefritis mesangial es característica de la vasculitis por IgA, mientras que las

glomerulonefritis necrosantes focales con formación de semilunas son frecuentes en las vasculitis asociadas a ANCA. La vasculitis crioglobulinémica se acompaña de glomerulonefritis membranoproliferativa y los característicos trombos hialinos, cuando se observan, son muy orientativos. Por último, los datos de inmunofluorescencia son también determinantes. La presencia de depósitos de IgA es propia de las vasculitis por IgA, el depósito de inmunoglobulinas en la membrana basal glomerular es propio de la enfermedad antimembrana basal glomerular. También en la crioglobulinemia se observan depósitos de crioglobulinas y complemento y, en cambio, en las vasculitis asociadas a ANCA la inmunofluorescencia suele ser negativa.

Conclusión

El diagnóstico de las vasculitis sistémicas es complejo, debido a la necesidad de combinar datos de diversa índole, a que en ocasiones existen dificultades en la práctica asistencial para disponer de datos objetivos óptimos y a la ausencia de criterios de diagnóstico y clasificación actualizados y validados, aunque existe un esfuerzo de cooperación internacional en curso para desarrollarlos[11].

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación
Con el soporte del Instituto de Salud Carlos III (PI 15/00092).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✔ Metaanálisis ✔ Artículo de revisión
✔ Ensayo clínico controlado ✔ Guía de práctica clínica
✔ Epidemiología

1. ●● **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.**
2. ✔ ●● **Mandell BF, Hoffman GS. Differentiating the vasculitides. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:409-42.**
3. ✔ ●● **Jayne D. The diagnosis of vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:445-53.**
4. ✔ ● **Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. Clin Exp Immunol. 2010;160:143-60.**
5. Lie JT. The classification and diagnosis of vasculitis in large-medium sized blood vessels. Pathol Annu. 1987;22(1):125-6.
6. ✔ ● **Lie JT. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. Curr Opin Rheumatol. 1992;4:47-55.**
7. ✔ Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:83-9.
8. ✔ ●● **Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Alba MA, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Gilabert R, et al. Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:125-140.**
9. ●● **Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Inter Med. 1998;129:345-52.**
10. ✔ ●● **Prieto-González S, Espigol-Frigole G, García-Martínez A, Alba MA, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, et al. The expanding role of imaging in systemic vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42:733-751.**
11. ●● **Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2010; 69(10):1744-50.**